

## 【基盤研究（S）】

生物系（医歯薬学）



### 研究課題名 炎症抑制と組織修復を促す細胞シグナルの解明

慶應義塾大学・医学部・教授

よしむら あきひこ  
吉村 昭彦

研究分野： 基礎医学、免疫学

キーワード： 炎症、免疫制御、シグナル伝達

#### 【研究の背景・目的】

免疫システムは正負のシグナルがバランスを保って進行することで恒常性が維持される。一方でこのバランスにはある程度の弾性があり、免疫シグナルの強度が免疫応答の性質を決定する。このような恒常性と可塑性の維持機構は主にサイトカインや増殖因子によって制御され、この制御機構が破綻し、免疫過剰な状態となればアレルギー疾患、炎症性疾患や自己免疫疾患につながる（図1）。本研究はこのような免疫応答の恒常性を支えるサイトカインとそのシグナル制御の基本原理の解明し、疾患治療に応用することを目的とする。特に炎症細胞の活性化シグナル、炎症を終息させる負のシグナル、さらに組織修復にかかわる未知のシグナルの解明を中心に研究を行う。

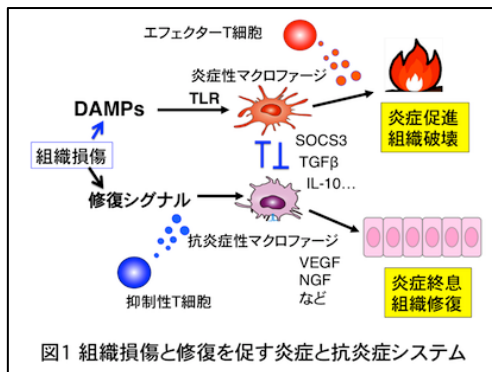


図1 組織損傷と修復を促す炎症と抗炎症システム

#### 【研究の方法】

本研究課題ではシグナルネットワーク制御の観点から免疫シグナル間相互作用を解析し、他の疾患制御系にも通じる新たなパラダイムの確立をめざす。(1) 抗炎症シグナル (IL-10-STAT3 経路、TGFβ-Smad 経路、PGE2-cAMP 経路) による免疫抑制の分子機構を明らかにするとともに、これらが STAT1 や NF-kB 経路などの炎症シグナルとどのように相互作用して炎症バランスを制御するのかを明らかにする（図2）。特に 転写因子複合体のプロテーム解析や Chip シークエンス法によるゲノムワイドの epigenetic な修飾変動の解析などのオミックス方法を活用する。(2) 消化管や脳における免疫寛容維持のメカニズムを、野生型マウスと各種サイトカインレポーターマウスやシグナルレポーターマウスを用いて解析する。これによってサイトカイン産生細胞と受容細胞を明らかにし、サイトカインによるシグナル制御を空間的に、また経時的に観察する。(3) 炎症の終息から組織修復を促進する細胞と因子を同定

し、各種炎症性疾患モデルの治療実験を行う。

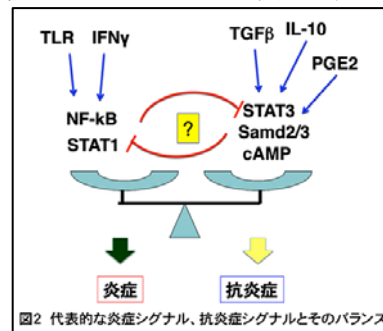


図2 代表的な炎症シグナル、抗炎症シグナルとそのバランス

#### 【期待される成果と意義】

免疫系ではシグナル経路の本体の理解は格段に進んでいる。しかし抑制経路や組織修復に働く因子やシグナルの解明は遅れている。本研究の推進により炎症経路と抗炎症経路を統合して免疫系の恒常性と可塑性を理解し、予測することが可能になると期待できる。さらに『障害を受けた細胞の除去』からさらに『組織修復』へと至る炎症過程を理解し、これに關与する新しいシグナルを同定することで脳梗塞をはじめとする急性の組織傷害の新たな治療法の開発が期待できる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Sekiya T, Yoshimura A, et al. Nr4a receptors are essential for thymic regulatory T cell development and immune homeostasis. *Nature Immunol.* 2013 Jan 20;14(3):230-7.
- Hasegawa E, Yoshimura A et al. IL-23 Independent Induction of IL-17 from  $\gamma\delta$ T Cells and Innate Lymphoid Cells Promotes Experimental Intraocular Neovascularization. *J Immunol.* 2013 Feb 15;190(4):1778-87.
- Shichita T, Yoshimura A et al. Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain *Nature Medicine* 2012 Jun;18(6):911-7.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 25 年度－29 年度  
147, 600 千円

#### 【ホームページ等】

<http://new.immunoreg.jp/>